SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ATORSTATINEG 10 mg filmomhulde tabletten
ATORSTATINEG 20 mg filmomhulde tabletten
ATORSTATINEG 40 mg filmomhulde tabletten
ATORSTATINEG 80 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ATORSTATINEG 10 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 39 mg lactosemonohydraat.

ATORSTATINEG 20 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 78 mg lactosemonohydraat.

ATORSTATINEG 40 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 156 mg lactosemonohydraat.

ATORSTATINEG 80 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 312 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

ATORSTATINEG 10 mg filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van 6 mm.

ATORSTATINEG 20 mg filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van 8 mm.

ATORSTATINEG 40 mg filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van 10 mm.

ATORSTATINEG 80 mg filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van 12 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie
ATORSTATINEG is geïndiceerd als adjuvans bij een dieet ter verlaging van een verhoogd totaal cholesterol (totaal-C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne B en triglyceriden bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 jaar of ouder met primaire hypercholesterolemie waaronder familiaire hypercholesterolemie (heterozygote variant) of gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie (overeenkomend met type IIa en IIb van de Frederickson-classificatie), als de respons op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen onvoldoende is.

ATORSTATINEG is ook geïndiceerd voor de verlaging van totaal-C en LDL-C bij volwassenen met homozygote familiaire hypercholesterolemie, als adjuvans bij andere lipidenverlagende behandelingen (zoals LDL-aferese) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van hart- en vaataandoeningen
Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij volwassen patiënten van wie verwacht wordt dat ze een hoog risico op een eerste cardiovasculair voorval hebben (zie rubriek 5.1), als aanvulling op correctie van andere risicofactoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De patiënt moet een standaard cholesterolverlagend dieet gebruiken alvorens behandeld te worden met ATORSTATINEG en moet dit dieet tijdens de behandeling met ATORSTATINEG verder volgen.

De dosis dient individueel te worden aangepast, op basis van uitgangs-LDL-C-waarden, het doel van de behandeling en de respons van de patiënt.

De gebruikelijke startdosering is 10 mgeenmaal daags. Aanpassingen van de dosis dienen te geschieden met tussenpozen van 4 weken of meer. De maximale dosering is 80 mgeenmaal daags.

Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie
De meerderheid van de patiënten wordt gereguleerd met 10 mg atorvastatine eenmaal daags. Een therapeutische respons is binnen 2 weken waarneembaar en de maximale therapeutische respons wordt doorgaans binnen 4 weken bereikt. De respons blijft tijdens langdurige therapie gehandhaafd.

Heterozygote familiaire hypercholesterolemie
Patiënten dienen te beginnen met 10 mg atorvastatine per dag. Doses dienen op individuele basis, iedere 4 weken, te worden aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 80 mg per dag of kan eenmaal daags 40 mg atorvastatine worden gecombineerd met een galzuurbindend middel.

Homozygote familiaire hypercholesterolemie
Enkel beperkte gegevens zijn beschikbaar (zie rubriek 5.1).

De dosis atorvastatine bij patiënten met homozygote familiaire hypercholesterolemie bedraagt 10 tot 80 mg per dag (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten dient atorvastatine te worden gebruikt als adjuvans bij andere lipidenverlagende behandelingen (zoals LDL-aferese) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van hart- en vaataandoeningen
In de primaire preventieonderzoeken was de dosis 10 mg per dag. Er kunnen hogere doses nodig zijn om (LDL-)cholesterolwaarden te verkrijgen die voldoen aan de geldende richtlijnen.

Nierinsufficiëntie
Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 4.4)

Leverinsufficiëntie
Atorvastatine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2). Atorvastatine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen
Bij patiënten die de antivirale middelen elbasvir/grazoprevir tegen hepatitis C gelijktijdig met atorvastatine innemen, dient de dosis atorvastatine niet hoger te zijn dan 20 mg/dag (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Gebruik van atorvastatine wordt niet aanbevolen bij patienten die letermovir innemen bij gelijktijdige toediening van ciclosporine (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Ouderen
Bij gebruik van de aanbevolen doses zijn de werkzaamheid en veiligheid die werden waargenomen bij patiënten ouder dan 70 jaar vergelijkbaar met die bij de algemene populatie.

Pediatrische patiënten
Hypercholesterolemie
Het gebruik bij kinderen is voorbehouden aan artsen met ervaring in de behandeling van pediatrische hyperlipidemie en patiënten moeten regelmatig opnieuw geëvalueerd worden om de voortgang te beoordelen.

Voor patiënten van 10 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie bedraagt de aanbevolen startdosering van atorvastatine 10 mg per dag (zie rubriek 5.1). De dosis kan verhoogd worden tot dagelijks 80 mg naar gelang van de respons en de verdraagzaamheid. Doses dienen individueel te worden bepaald naar gelang van het aanbevolen doel van de therapie. De dosistitratie tot dagelijks 80 mg wordt ondersteund door onderzoekgegevens bij volwassenen en door beperkte klinische gegevens van onderzoeken bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Er zijn beperkte gegevens uit open-label onderzoeken beschikbaar met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie in de leeftijd van 6 tot 10 jaar. Atorvastatine is niet aangewezen voor de behandeling van patienten onder 10 jaar. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Andere farmaceutische vormen/sterkten kunnen meer geschikt zijn voor deze populatie.

Wijze van toediening
ATORSTATINEG is bedoeld voor orale toediening. De dagelijkse dosis atorvastatine wordt in één keer ingenomen. Dit kan op elk moment van de dag met of zonder voedsel gebeuren.

4.3 Contra-indicaties

ATORSTATINEG is gecontra-indiceerd bij patiënten:
- met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- met een actieve leverziekte of onverklaarbare aanhoudende verhoging van serumtransaminasen tot meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde;
- tijdens zwangerschap, tijdens het geven van borstvoeding en bij vruchtbare vrouwen die geen adequate anticonceptiemaatregelen treffen (zie rubriek 4.6);
- behandeld met de antivirale middelen glecaprevir/pibrentasvir tegen hepatitis C.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

Leverinsufficiëntie
Leverfunctietesten moeten vóór het begin van de behandeling en daarna periodiek uitgevoerd worden. Ook bij patiënten met tekenen of symptomen die wijzen op leverletsel dienen leverfunctietesten te worden uitgevoerd. Patiënten bij wie de transaminasespiegels verhoogd zijn, dienen goed te worden gecontroleerd totdat de afwijkingen zijn verdwenen. Indien verhoogde transaminasespiegels van meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN) aanhouden, wordt aanbevolen de dosis atorvastatine te verlagen of de behandeling te staken (zie rubriek 4.8).

Atorvastatine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een voorgeschiedenis van leverziekte hebben.

Voorkomen van beroerte door sterke reductie van de cholesterolspiegels (SPARCL: Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)
In een post-hoc analyse van subtypes van beroerte bij patiënten zonder coronaire hartziekte (CHZ) die recent een beroerte of een tijdelijk ischemisch accident (TIA) hadden doorgemaakt, was er een hogere incidentie van hersenbloedingen bij patiënten die waren gestart met atorvastatine 80 mg vergeleken met placebo. Het verhoogde risico werd vooral waargenomen bij patiënten die vóór hun opname in het onderzoek al een hersenbloeding of een lacunair infarct hadden gehad. Voor patiënten met een eerdere hersenbloeding of lacunair infarct is de balans van de risico's en voordelen van atorvastatine 80 mg onzeker, en dient het potentiële risico van hersenbloeding zorgvuldig overwogen te worden alvorens een behandeling in te stellen (zie rubriek 5.1).

Invloed op de skeletspieren
Zoals andere HMG-CoA-reductaseremmers kan atorvastatine in zeldzame gevallen invloed hebben op de skeletspieren en myalgie, myositis en myopathie veroorzaken, die kunnen evolueren tot rabdomyolyse, een potentieel levensbedreigende aandoening die wordt gekenmerkt door duidelijk verhoogde creatinekinase(CK)-spiegels (> 10 maal ULN), myoglobinemie en myoglobinurie wat tot nierfalen kan leiden.

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling, een positief anti-HMG-CoA-reductase antilichaam en verbetering door immunosuppressieve middelen.

Vóór de behandeling
Atorvastatine dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse. In de volgende situaties dient de creatinekinasespiegel te worden bepaald voordat met de statinebehandeling wordt begonnen:
- Nierinsufficiëntie
- Hypothyreoïdie
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit bij gebruik van een statine of fibraat
- Voorgeschiedenis van leverziekte en/of aanzienlijk alcoholgebruik
- Bij ouderen (leeftijd > 70 jaar) dient de noodzaak van een dergelijke bepaling te worden overwogen aan de hand van de aanwezigheid van andere predisponerende factoren voor rabdomyolyse
- Situaties waarin de plasmaspiegels kunnen stijgen, zoals bij interacties (zie rubriek 4.5) en speciale populaties waaronder genetische subpopulaties (zie rubriek 5.2)

In dergelijke gevallen dienen de risico’s van de behandeling afgewogen te worden tegen de mogelijke voordelen en is klinisch toezicht aanbevolen.

Als de uitgangswaarde van de CK-spiegel significant verhoogd is (> 5 maal ULN) mag niet met de behandeling worden begonnen.

Creatinekinasebepaling

Creatinekinase dient niet te worden bepaald na zware lichamelijke inspanning of wanneer een plausibele alternatieve oorzaak van de CK-verhoging aanwezig is, aangezien dit de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de CK-spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn (> 5 maal ULN), dienen de spiegels binnen 5 tot 7 dagen daarna opnieuw te worden bepaald om de resultaten te bevestigen.

Tijdens de behandeling
- Patiënten moeten worden gevraagd om terstond melding te maken van spierpijn, -krampen of -zwakte, in het bijzonder als dit gepaard gaat met malaise of koorts.
- Als dergelijke symptomen optreden terwijl een patiënt wordt behandeld met atorvastatine, dienen de CK-spiegels te worden bepaald. Als deze spiegels significant verhoogd blijken te zijn (> 5 maal ULN), dient de behandeling te worden stopgezet.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, moet overwogen worden de behandeling te staken, ook wanneer de CK-spiegels verhoogd zijn tot ≤ 5 x ULN.
- Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels weer naar normaal terugkeren, kan hertoediening van atorvastatine of toediening van een ander statine in de laagste dosering en onder strikte controle worden overwogen.
- Behandeling met atorvastatine moet worden gestaakt bij klinisch significant verhoogde CK-spiegels (> 10 x ULN), of als rabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed.

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen
Het risico op rabdomyolyse is groter wanneer atorvastatine gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van atorvastatine kunnen verhogen, zoals krachtige remmers van CYP3A4 of van transporteiwitten (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir en hiv-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, enz.). Het risico op myopathie kan ook worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik van gemfibrozil en andere fibrinezuurderivaten, antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV) (bvb. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycine, niacine of ezetimib. Indien mogelijk dienen alternatieve behandelingen die geen interactie vertonen te worden overwogen in plaats van deze geneesmiddelen.

In gevallen waar gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine noodzakelijk is, dienen de voordelen en de risico's van een gelijktijdige behandeling zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen. Indien patiënten geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen, wordt een lagere maximale dosis van atorvastatine aanbevolen. Daarnaast dient in het geval van krachtige CYP3A4-remmers een lagere startdosis van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van deze patiënten aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Atorvastatine mag niet samen toegediend worden met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stopzetten van de behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten voor wie het systemische gebruik van fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de behandeling met statines te worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er werden gevallen gemeld van rabdomyolyse (waaronder enkele met dodelijke afloop) bij patiënten die een combinatie kregen van fusidinezuur en statines (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te roepen wanneer hij/zij symptomen van zwakte, pijn of gevoeligheid van de spieren ervaart.

Zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur mag de statinetherapie worden hervat.

In uitzonderlijke omstandigheden, wanneer langdurige systemische behandeling met fusidinezuur is vereist, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, dient de nood aan gelijktijdige toediening van atorvastatine en fusidinezuur enkel geval per geval en onder strikt medisch toezicht te worden overwogen.

Het risico op myopathie en/of rabdomyolyse kan zijn verhoogd door gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. atorvastatine) en daptomycine (zie rubriek 4.5). Het moet overwogen worden om dit middel tijdelijk te onderbreken bij patiënten die daptomycine gebruiken, tenzij de

voordelen van gelijktijdige toediening opwegen tegen het risico. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moeten de CK-spiegels 2 tot 3 keer per week worden gemeten en moeten patiënten nauwlettend worden gemonitord op tekenen of symptomen die op myopathie zouden kunnen wijzen.

Pediatrische patiënten
Er werd geen klinisch significant effect op de groei en geslachtsrijping waargenomen in een 3 jaar durend onderzoek, gebaseerd op de beoordeling van totale rijping en ontwikkeling, de beoordeling van het Tanner stadium en de meting van lengte en gewicht (zie rubriek 4.8).

Interstitiële longziekte
Bij een aantal statines is in uitzonderlijke gevallen melding gemaakt van interstitiële longziekte, vooral bij langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.8). Kenmerken die kunnen voorkomen, zijn dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als wordt vermoed dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, dient de statinetherapie te worden stopgezet.

Diabetes mellitus
Sommige gegevens wijzen erop dat statines als klasse het bloedglucosegehalte verhogen en bij sommige patiënten met een hoog risico op diabetes in de toekomst, tot een niveau van hyperglykemie kunnen leiden waarbij formele diabeteszorg aangewezen is. Dit risico wordt echter gecompenseerd door de vermindering van het vasculaire risico met statines en mag daarom geen reden zijn om de behandeling met statines te stoppen. Risicopatiënten (nuchtere glucosewaarden van 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden, hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch opgevolgd te worden conform de nationale richtlijnen.

Myasthenia gravis
Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie ‘de novo’ induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van ATORSTATINEG moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Hulpstoffen
ATORSTATINEG bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
ATORSTATINEG bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op atorvastatine
Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) -transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van de effluxtransporters ‘P-glycoprotein’ (P-gp) en ‘breast cancer resistance protein’ (BCRP), waardoor de intestinale absorptie in de darmen en de biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers zijn van CYP3A4 of van transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Het risico kan ook verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met andere geneesmiddelen die potentieel myopathie kunnen induceren, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimib (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

CYP3A4-remmers
Van krachtige CYP3A4-remmers is aangetoond dat ze leiden tot duidelijk verhoogde concentraties van atorvastatine (zie tabel 1 en specifieke informatie hieronder). Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol,

ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, sommige antivirale middelen gebruikt bij de behandeling van HCV (zoals elbasvir/grazoprevir) en hiv-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir enz.) dient indien mogelijk te worden vermeden. In gevallen waarin gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine niet kan worden vermeden, dienen lagere start- en maximumdoses van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aanbevolen (zie tabel 1).

Matige CYP3A4-remmers (zoals erythromycine, diltiazem, verapamil en fluconazol) kunnen de plasmaconcentraties van atorvastatine verhogen (zie tabel 1). Er is een verhoogd risico op myopathie waargenomen bij het gebruik van erythromycine in combinatie met statines. Er zijn geen interactiestudies naar de effecten van amiodaron of verapamil op atorvastatine uitgevoerd. Zowel van amiodaron als verapamil is bekend dat ze de CYP3A4-activiteit remmen. Gelijktijdige toediening met atorvastatine kan resulteren in verhoogde blootstelling aan atorvastatine. Daarom dient een lagere maximale dosis van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aangeraden bij gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-remmers. Na instelling of dosisaanpassingen van de remmer wordt adequate klinische controle aanbevolen.

CYP3A4-inductoren
Gelijktijdige toediening van atorvastatine en inductoren van cytochroom P450 3A (bijv. efavirenz, rifampine, sint-janskruid) kan leiden tot variabele afnames in de plasmaconcentraties van atorvastatine. Vanwege het tweevoudige interactiemechanisme van rifampine (inductie van cytochroom P450 3A en remming van opname in de levercel via transporter OATP1B1) wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampicine aanbevolen, omdat uitgestelde toediening van atorvastatine na toediening van rifampicine in verband is gebracht met een significante afname van de plasmaconcentraties van atorvastatine. Het effect van rifampine op atorvastatineconcentraties in hepatocyten is echter onbekend en als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op werkzaamheid.

Transportremmers
Remmers van transporteiwitten kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine verhogen. Ciclosporine en letermovir zijn beide transportremmers die betrokken zijn bij de verwijdering van atorvastatine, d.w.z. OATP1B1/1B3, P-gp, en BCRP, wat leidt tot een verhoogde systemische blootstelling aan atorvastatine (zie tabel 1). Het effect van remming van leveropnametransporters op de blootstelling aan atorvastatine in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een doseringsverlaging en klinische controle op werkzaamheid aangeraden (zie tabel 1).

Gebruik van atorvastatine wordt niet aanbevolen bij patienten die letermovir innemen bij gelijktijdige toediening met ciclosporine (zie rubriek 4.4).

Gemfibrozil / fibrinezuurderivaten
Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van fibrinezuurderivaten en atorvastatine. Het risico op deze voorvallen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van fibrinezuurderivaten en atorvastatine. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient de laagste dosis atorvastatine om het therapeutische doel te bereiken te worden gebruikt en dienen de patiënten adequaat te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Ezetimib
Het gebruik van ezetimib alleen is in verband gebracht met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan daarom verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van ezetimib en atorvastatine. Bij deze patiënten wordt adequate klinische controle aanbevolen.

Colestipol
Bij gelijktijdige toediening van atorvastatine en colestipol waren de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten daarvan lager (ratio van de concentratie atorvastatine: 0,74).

De effecten op de lipiden waren echter groter wanneer atorvastatine en colestipol tegelijk werden toegediend dan wanneer de geneesmiddelen afzonderlijk werden toegediend.

Fusidinezuur
Het risico op myopathie, met inbegrip van rabdomyolyse, kan toenemen door de gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (ongeacht of het farmacodynamisch of farmacokinetisch is, of beide) is nog niet bekend. Bij patiënten die deze combinatie kregen toegediend, werden gevallen van rabdomyolyse (soms met fatale afloop) gemeld.

Als behandeling met systemisch fusidinezuur nodig is, dient de behandeling met atorvastatine te worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur(zie rubriek 4.4).

Colchicine
Hoewel geen interactiestudies met atorvastatine en colchicine werden uitgevoerd, werden gevallen van myopathie gemeld bij gelijktijdige toediening van atorvastatine en colchicine. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van atorvastatine samen met colchicine.

Daptomycine
gevallen van myopathie en/of rabdomyolyse zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. atorvastatine) met daptomycine. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt passende klinische monitoring aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Effect van atorvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Digoxine
Bij gelijktijdige toediening van meerdere doses digoxine en 10 mg atorvastatine stegen de steady-state concentraties van digoxine lichtjes. Patiënten die digoxine gebruiken dienen adequaat te worden gecontroleerd.

Orale anticonceptiva
Gelijktijdige toediening van atorvastatine met een oraal anticonceptivum leidde tot toename van de plasmaconcentraties van norethisteron en ethinylestradiol.

Warfarine
In een klinisch onderzoek bij patiënten die chronisch met warfarine werden behandeld, veroorzaakte gelijktijdige toediening van 80 mg atorvastatine per dag en warfarine een geringe afname van ongeveer 1,7 seconde in de protrombinetijd tijdens de eerste 4 dagen van toediening, welke binnen 15 dagen atorvastatinebehandeling weer genormaliseerd werd. Hoewel slechts in zeer zeldzame gevallen melding van klinisch significante interacties met anticoagulantia is gemaakt, dient de protrombinetijd te worden bepaald voordat met atorvastatine wordt begonnen bij patiënten die cumarineanticoagulantia gebruiken. Dit dient in het begin van de therapie vaak genoeg te gebeuren om te verzekeren dat er geen significante verandering in de protrombinetijd optreedt. Wanneer eenmaal een stabiele protrombinetijd is gedocumenteerd, kunnen protrombinetijden worden gecontroleerd met de tussenpozen die doorgaans worden aanbevolen voor patiënten die worden behandeld met cumarineanticoagulantia. Als de dosis atorvastatine wordt veranderd of de toediening wordt stopgezet, dient dezelfde procedure te worden herhaald. Atorvastatinetherapie is niet gepaard gegaan met bloedingen of met veranderingen in de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruikten.

Pediatrische patiënten
De geneesmiddeleninteractiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd. De mate van interacties bij de pediatrische patiënten is niet bekend. Bij de pediatrische patiënten moet met de bovenstaande interacties voor volwassenen en de waarschuwingen in rubriek 4.4 rekening gehouden worden.

Interacties met geneesmiddelen

Tabel 1: Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de farmacokinetiek van atorvastatine

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	Atorvastatine		
	Dosis (mg)	Ratio vanAUC[&]	Klinische aanbeveling[#]
Glecaprevir 400 mg eenmaal daags/pibrentasvir 120 mg eenmaal daags, 7 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen	8,3	Gelijktijdige toediening met producten die glecaprevir of pibrentasvir bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Tipranavir 500 mg tweemaal daags/ Ritonavir 200 mg tweemaal daags, 8 dagen (dag 14 t/m 21)	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	9,4	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, niet meer dan 10 mg atorvastatine per dag geven. Bij deze patiënten wordt klinische controle aanbevolen.
Telaprevir 750 mg elke 8 uur, 10 dagen	20 mg, enkele dosis	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	8,7	
Lopinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	20 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	5,9	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 20 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Clarithromycine 500 mg tweemaal daags, 9 dagen	80 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen	4,5	
Saquinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir (300 mg tweemaal daags van dag 5-7, verhoogd tot 400 mg tweemaal daags op dag 8), dag 4-18, 30 min na atorvastatinetoediening	40 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	3,9	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 40 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Darunavir 300 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 9 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	3,4	
Itraconazol 200 mg eenmaal daags, 4 dagen	40 mg, enkele dosis	3,3	
Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	2,5	

Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	2,3	
Elbasvir 50 mg eenmaal daags/ grazoprevir 200 mg eenmaal daags, 13 dagen	10 mg enkelvoudige dosis	1,95	De dosis van atorvastatine dient niet hoger te zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige
Letermovir 480 mg eenmaal daags, 10 dagen	20 mg enkelvoudige dosis	3,29	De dosis van atorvastatine dient niet hoger te zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige
Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	1,74-	Geen specifieke aanbeveling
Pompelmoessap, 240 ml eenmaal daags*	40 mg, enkele dosis	1,37	Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden pompelmoessap en atorvastatine wordt niet aanbevolen.
Diltiazem 240 mg eenmaal daags, 28 dagen	40 mg, enkele dosis	1,51	Na instelling of dosisaanpassingen van diltiazem wordt adequate klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Erythromycine 500 mg viermaal daags, 7 dagen	10 mg, enkele dosis	1,33	Een lagere maximale dosis en klinische controle van deze patiënten wordt aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, enkele dosis	80 mg, enkele dosis	1,18	Geen specifieke aanbeveling
Cimetidine 300 mg viermaal daags, 2 weken	10 mg eenmaal daags gedurende 2 weken	1,00	Geen specifieke aanbeveling
Colestipol 10 g tweemaal daags, 24 weken	40 mg eenmaal daags gedurende 8 weken	0,74**	Geen specifieke aanbeveling
Antacidesuspensie van magnesium- en aluminiumhydroxiden, 30 ml viermaal daags, 17 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen	0,66	Geen specifieke aanbeveling
Efavirenz 600 mg eenmaal daags, 14 dagen	10 mg gedurende 3	0,59	Geen specifieke aanbeveling
Rifampicine 600 mg eenmaal daags, 7 dagen (gelijktijdig toegediend)	40 mg, enkele dosis	1,12	Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampine aanbevolen, met klinische controle.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags, 5 dagen (afzonderlijke doses)	40 mg, enkele dosis	0,20	

Gemfibrozil 600 mg tweemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	1,35	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Fenofibraat 160 mg eenmaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	1,3	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Boceprevir 800 mg driemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosis	2,3	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen. Bij gelijktijdige toediening met boceprevir mag de dosis atorvastatine niet meer dan 20 mg per dag bedragen.

[&] Geeft de ratio van behandelingen weer (gelijktijdig toegediend geneesmiddel plus atorvastatine versus alleen atorvastatine).

[#] Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor klinische significantie.

* Bevat één of meer bestanddelen die CYP3A4 remmen en kan plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Het drinken van één glas pompelmoessap van 240 ml resulteerde ook in een verlaagde AUC van 20,4% voor de actieve orthohydroxymetaboliet. Grote hoeveelheden pompelmoessap (meer dan 1,2 l per dag gedurende 5 dagen) verhoogden de AUC van atorvastatine 2,5 maal en de AUC van werkzame atorvastatine en metabolieten HMG-CoA-reductaseremmers 1,3-voudig.

** Ratio gebaseerd op één monster dat 8-16 uur na de dosis werd afgenomen.

Tabel 2: Effect van atorvastatine op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Atorvastatine en doseringsregime	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel		
	Geneesmiddel/dosis (mg)	Ratio van AUC[&]	Klinische aanbeveling
80 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen	Digoxine 0,25 mg eenmaal daags, 20 dagen	1,15	Patiënten die digoxine gebruiken dienen adequaat te worden gecontroleerd.
40 mg eenmaal daags gedurende 22 dagen	Orale contraceptie eenmaal daags, 2 maanden - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Geen specifieke aanbeveling
80 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen	* Fenazon, 600 mg, enkele dosis	1,03	Geen specifieke aanbeveling
10 mg, enkele dosis	Tipranavir 500 mg tweemaal daags/ritonavir 200 mg tweemaal daags, 7 dagen	1,08	Geen specifieke aanbeveling
10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen	0,73	Geen specifieke aanbeveling

10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	0,99	Geen specifieke aanbeveling

& Geeft de ratio van behandelingen weer (gelijktijdig toegediend geneesmiddel plus atorvastatine versus alleen atorvastatine).
* Gelijktijdige toediening van meerdere doses atorvastatine en fenazon leidde tot een gering of niet waarneembaar effect in de klaring van fenazon.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen
Vruchtbare vrouwen dienen adequate anticonceptiemaatregelen te treffen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap
Atorvastatine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). De veiligheid bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Er zijn geen gecontroleerde klinische onderzoeken met atorvastatine uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van aangeboren afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Behandeling van de moeder met atorvastatine kan de foetale spiegels verlagen van mevalonaat, een precursor van cholesterolbiosynthese. Atherosclerose is een chronisch proces en normaal gesproken heeft stopzetting van het gebruik van lipidenverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap weinig invloed op het langetermijnrisico dat geassocieerd wordt met primaire hypercholesterolemie.

Om deze redenen dient atorvastatine niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, proberen zwanger te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. Behandeling met atorvastatine dient te worden opgeschort gedurende de gehele zwangerschap of totdat is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding
Het is niet bekend of atorvastatine of metabolieten daarvan bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij ratten komen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten daarvan overeen met de concentraties in melk (zie rubriek 5.3). Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen dienen vrouwen die atorvastatine gebruiken geen borstvoeding te geven (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
In dierstudies had atorvastatine geen invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Atorvastatine heeft een verwaarloosbaar kleine invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In de database van de placebogecontroleerde klinische onderzoeken met atorvastatine van 16 066 patiënten (8 755 atorvastatine vs.7 311 placebo) die gedurende een gemiddelde periode van 53 weken werden behandeld, stopte 5,2% van de patiënten die atorvastatine gebruikten vanwege bijwerkingen in vergelijking met 4,0% van de patiënten die placebo kregen.

Op basis van gegevens uit klinische studies en uitgebreide post-marketingervaring wordt in de volgende tabel het bijwerkingenprofiel van atorvastatine gepresenteerd.

De geschatte frequenties van bijwerkingen zijn aangegeven volgens de volgende conventie:

Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/1 000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Zeer zelden (< 1/10 000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Infecties en parasitaire aandoeningen
Vaak: nasofaryngitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zelden: trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen
Vaak: allergische reacties.
Zeer zelden: anafylaxie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Vaak: hyperglykemie.
Soms: hypoglykemie, gewichtstoename, anorexie.

Psychische stoornissen
Soms: nachtmerries, slapeloosheid.

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: hoofdpijn.
Soms: duizeligheid, paresthesie, hypo-esthesie, dysgeusie, amnesie.
Zelden: perifere neuropathie.
Niet gekend: myasthenia gravis.

Oogaandoeningen
Soms: wazig zien.
Zelden: visusstoornis.
Niet gekend: oculaire myasthenie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Soms: tinnitus.
Zeer zelden: gehoorverlies.

Bloedvataandoeningen
Zelden: Vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Vaak: faryngolaryngeale pijn, epistaxis.

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: obstipatie, flatulentie, dyspepsie, misselijkheid, diarree.
Soms: braken, pijn in boven- en onderbuik, oprispingen, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen
Soms: hepatitis.
Zelden: cholestase.
Zeer zelden: leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms:	urticaria, huiduitslag, pruritus, alopecia.
Zelden:	angioneurotisch oedeem, bulleuze dermatitis waaronder erythema multiforme, stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, lichenoïde geneesmiddelreactie.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak:	myalgie, artralgie, pijn in extremiteiten, spierspasmen, zwelling in de gewrichten, rugpijn.
Soms:	nekpijn, vermoeide spieren.
Zelden:	myopathie, myositis, rabdomyolyse, spierscheuring, tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur.
Zeer zelden:	lupusachtig syndroom
Niet bekend: i	mmuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden:	gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms:	malaise, asthenie, pijn in de borstkas, perifeer oedeem, vermoeidheid, pyrexie.

Onderzoeken

Vaak:	abnormale uitslagen van leverfunctietest**,** verhoogde concentratie creatinekinase in het bloed.
Soms:	urine positief voor witte bloedcellen.

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers zijn verhoogde serumtransaminasen gerapporteerd bij patiënten die atorvastatine kregen. Deze veranderingen waren meestal gering en van voorbijgaande aard en onderbreking van de behandeling was niet noodzakelijk. Klinisch belangrijke (> 3 maal bovengrens van de normaalwaarden) stijgingen van serumtransaminasen traden op bij 0,8% van de patiënten die atorvastatine gebruikten. Deze stijgingen waren bij alle patiënten dosisafhankelijk en reversibel.

Verhoogde serumspiegels van creatinekinase (CK) hoger dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden traden op bij 2,5% van de patiënten die met atorvastatine werden behandeld, vergelijkbaar met andere HMG-CoA-reductaseremmers in klinische onderzoeken. Concentraties 10 maal hoger dan de bovengrens van de normaalwaarden traden op bij 0,4% van de met atorvastatine behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Met atorvastatine behandelde pediatrische patienten in de leeftijd van 10 tot 17 jaar hadden een profiel van ongewenste ervaringen dat over het algemeen ongeveer gelijk was aan dat van met placebo behandelde patienten, waarbij de ongewenste ervaringen die in beide groepen het meest werden waargenomen, ongeacht de beoordeling van causaliteit, infecties waren. Er werd geen klinisch significant effect op de groei en geslachtsrijping waargenomen in een 3 jaar durend onderzoek, gebaseerd op de beoordeling van totale rijping en ontwikkeling, de beoordeling van het Tanner stadium en de meting van lengte en gewicht. Het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel was bij pediatrische patienten ongeveer gelijk aan het bekende veiligheidsprofiel van atorvastatine bij volwassen patienten.

De klinische veiligheidsdatabase bevat veiligheidsgegevens van 520 pediatrische patiënten die atorvastatine kregen, waaronder 7 patiënten die jonger waren dan 6 jaar, 121 patiënten van 6 tot 9 jaar en 228 patiënten van 10 tot 17 jaar. Volgens de beschikbare gegevens zijn de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen ongeveer gelijk aan die bij volwassenen.

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij een aantal statines:
- Seksuele disfunctie.
- Depressie.
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, vooral bij langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4).
- Diabetes mellitus: De frequentie hangt af van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloedglucose ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.
Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling beschikbaar voor een overdosering met atorvastatine. Indien een overdosering zou optreden, dient de patiënt symptomatisch te worden behandeld met, indien nodig, ondersteunende maatregelen. Er dienen leverfunctietesten te worden verricht en serumspiegels van CK te worden gecontroleerd. Wegens de sterke binding van atorvastatine aan plasma-eiwitten wordt niet verwacht dat hemodialyse de atorvastatineklaring significant zal bevorderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lipidenverlagende middelen, HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C10AA05

Atorvastatine is een selectieve, competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbeperkende enzym dat verantwoordelijk is voor de omzetting van 3-hydroxy-3-methyl glutaryl-co-enzym A naar mevalonaat, een precursor van sterolen, waaronder cholesterol. In de lever worden triglyceriden en cholesterol opgenomen in lipoproteïnen van zeer lage densiteit (VLDL: very low-density lipoprotein) en in het plasma afgegeven voor transport naar de perifere weefsels. Lipoproteïnen van lage densiteit (LDL: low-density lipoprotein) worden gevormd uit VLDL en worden hoofdzakelijk gekataboliseerd door de receptoren met hoge affiniteit voor LDL (LDL-receptoren).

Atorvastatine verlaagt de concentratie plasmacholesterol en serumlipoproteïne doordat het HMG-CoA-reductase en vervolgens de cholesterolbiosynthese in de lever remt. Het aantal LDL-receptoren op het leverceloppervlak neemt toe en is zo verantwoordelijk voor een verhoogde opname en afbraak van LDL.

Atorvastatine vermindert de productie van LDL en het aantal LDL-deeltjes. Atorvastatine leidt tot een uitgesproken en blijvende toename van de LDL-receptoractiviteit en heeft tevens een gunstige invloed op de kwaliteit van de circulerende LDL-deeltjes. Atorvastatine verlaagt het LDL-C bij patiënten met homozygote familiaire hypercholesterolemie, een populatie die gewoonlijk niet reageert op lipidenverlagende geneesmiddelen.

In een dosis-responsstudie verlaagde atorvastatine de concentraties van totaal-C (30%-46%), LDL-C (41%-61%), apolipoproteïne B (34%-50%) en triglyceriden (14%-33%), terwijl de concentraties van HDL-C en apolipoproteïne A1, in wisselende mate, stegen. Deze resultaten zijn vergelijkbaar bij patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie, niet-familiaire vormen van

hypercholesterolemie, en gemengde hyperlipidemie, waaronder patiënten met niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

Er is aangetoond dat verlagingen van totaal-C, LDL-C en apolipoproteïne B het risico op cardiovasculaire voorvallen en cardiovasculaire mortaliteit verlagen.

Homozygote familiaire hypercholesterolemie
In een multicentrisch, 8 weken durend, open-label 'compassionate use'-onderzoek met een optionele verlengingsfase van variabele lengte werden 335 patiënten ingeschreven, waarvan bij 89 patiënten homozygote familiaire hypercholesterolemie was vastgesteld. Bij deze 89 patiënten was het gemiddelde percentage afname in LDL-C ongeveer 20%. Atorvastatine werd toegediend in doses van maximaal 80 mg/dag.

Atherosclerose
In de Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL) studie werd bij patiënten met coronaire hartziekte het effect onderzocht van intensieve lipidenverlaging met 80 mg atorvastatine en van de standaard mate van lipidenverlaging met 40 mg pravastatine op coronaire atherosclerose. Dit gebeurde via intravasculaire ultrasound (IVUS) tijdens angiografie. In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, gecontroleerde klinische onderzoek werd IVUS bij 502 patiënten uitgevoerd op uitgangsniveau en na 18 maanden. In de atorvastatinegroep (n=253) was er geen progressie van de atherosclerose.

Het mediane percentage verandering in totaal atheroomvolume (het primaire onderzoekscriterium) ten opzichte van het uitgangsniveau was -0,4% (p=0,98) in de atorvastatinegroep en +2,7% (p=0,001) in de pravastatinegroep (n=249). In vergelijking met pravastatine waren de effecten van atorvastatine statistisch significant (p=0,02). Het effect van intensieve lipidenverlaging op cardiovasculaire eindpunten (zoals de noodzaak van revascularisatie, een niet-fataal myocardinfarct, sterfte ten gevolge van coronaire hartziekten) werd in deze studie niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot gemiddeld 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ±30) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) en in de pravastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot gemiddeld 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Atorvastatine reduceerde ook het gemiddelde totaal cholesterol (TC) significant met 34,1% (pravastatine: -18,4%, p<0,0001), de gemiddelde triglyceridenspiegels met 20% (pravastatine: -6,8%, p<0,0009) en het gemiddelde apolipoproteïne B met 39,1% (pravastatine: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatine verhoogde het gemiddelde HDL-C met 2,9% (pravastatine: +5,6%, p=NS). Er was een gemiddelde reductie van CRP (C-reactief proteïne) van 36,4% in de atorvastatinegroep vergeleken met een reductie van 5,2% in de pravastatinegroep (p<0,0001).

De onderzoeksresultaten werden verkregen met de 80 mg dosissterkte. Daarom kunnen ze niet worden geëxtrapoleerd naar de lagere dosissterkten.

De veiligheids- en verdraagbaarheidsprofielen van de twee behandelingsgroepen waren vergelijkbaar.

Het effect van intensieve lipidenverlaging op belangrijke cardiovasculaire eindpunten werd bij dit onderzoek niet onderzocht. Daarom is de klinische significantie van deze beeldvormingsresultaten met betrekking tot de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire voorvallen onbekend.

Acuut coronair syndroom
In het MIRACL-onderzoek is atorvastatine 80 mg geëvalueerd bij 3.086 patiënten (atorvastatine n= 1538; placebo n=1548) met een acuut coronair syndroom (non Q-wave MI of instabiele angina). De behandeling werd gestart tijdens de acute fase na ziekenhuisopname en duurde 16 weken. Behandeling met 80 mg atorvastatine per dag verlengde de tijd tot het optreden van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als sterfte door alle oorzaken, niet-fataal MI, reanimatie na hartstilstand, of angina pectoris met aanwijzingen van myocardischemie die ziekenhuisopname vereist, wat wees op een risicoverlaging van 16% (p=0,048). Dit was voornamelijk te danken aan een reductie van 26% van

hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met aanwijzingen van myocardischemie (p=0,018). De andere secundaire eindpunten bereikten op zichzelf geen statistische significantie (overall: placebo: 22,2%, atorvastatine: 22,4%).

Het veiligheidsprofiel van atorvastatine in het MIRACL-onderzoek was consistent met wat is beschreven in rubriek 4.8.

Preventie van hart- en vaataandoeningen
In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, de Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) werd het effect bepaald van atorvastatine op fatale en niet-fatale coronaire hartziekte. De patiënten hadden hypertensie, waren 40 tot 79 jaar oud, hadden niet eerder een myocardinfarct gehad, waren niet eerder voor angina pectoris behandeld en hadden een totale cholesterol-spiegel ≤6,5 mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten hadden ten minste 3 van de vooraf gedefinieerde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, leeftijd ≥ 55 jaar, roken, diabetes, voorgeschiedenis van CHZ bij een eerstegraads familielid, verhouding totaal cholesterol:HDL-C > 6, perifere vaatziekte, linkerventrikelhypertrofie, eerder doorgemaakt cerebrovasculair voorval, specifieke ECG-afwijking, proteïnurie/albuminurie. Van niet alle geïncludeerde patiënten werd verwacht dat ze een hoog risico op een eerste cardiovasculair voorval hadden.

De patiënten werden behandeld met antihypertensieve therapie (amlodipine of een op atenolol gebaseerd regime) en atorvastatine 10 mg per dag (n=5 168) of placebo (n=5 137).

Het absolute en relatieve risicoverlagende effect van atorvastatine was als volgt:

Voorval	Relatieve risicodeductie (%) (%)	Aantal voorvallen (atorvastatine vs. placebo)	Absolute risicodeductie[1] (%)	p-waarde
Fatale CHZ plus niet-fataal MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Totaal aantal cardiovasculaire voorvallen en revascularisatieprocedures	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Totaal aantal coronaire voorvallen	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

[1]Gebaseerd op verschil in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen die optraden gedurende een mediane follow-up periode van 3,3 jaar.

CHZ = coronaire hartziekte; MI = myocardinfarct.

De totale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit namen niet significant af (185 vs. 212 voorvallen, p=0,17 en 74 vs. 82 voorvallen, p=0,51). In de geslachtsgebonden subgroepanalyse (81% mannen, 19% vrouwen) werd een gunstig effect van atorvastatine waargenomen bij mannen, maar dit kon niet bevestigd worden bij vrouwen, mogelijk door het lage aantal voorvallen in de vrouwelijke subgroep. De totale en cardiovasculaire mortaliteit waren numeriek hoger bij de vrouwelijke patiënten (38 vs. 30 en 17 vs. 12), maar dit was niet statistisch significant. Er was een significante behandelingsinteractie door de antihypertensieve basistherapie. Het primaire eindpunt (fatale CHZ plus niet-fataal MI) was significant verminderd door atorvastatine bij patiënten die waren behandeld met amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), maar niet bij diegenen die waren behandeld met atenolol (HR 0,83 (0,59- 1,17), p=0,287).

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale cardiovasculaire ziekte werd ook onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek, de Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Dit gebeurde bij patiënten met diabetes type 2 van 40 tot 75 jaar oud, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte en met LDL-C ≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) en triglyceriden ≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). Alle patiënten hadden ten minste 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, huidig roker, retinopathie, microalbuminurie of macroalbuminurie.

De patiënten werden behandeld met ofwel atorvastatine 10 mg per dag (n=1428) ofwel placebo (n=1410) gedurende een mediane follow-upperiode van 3,9 jaar.

Het absolute en relatieve risicoverlagende effect van atorvastatine was als volgt:

Voorval	Relatieve risicodeductie (%)	Aantal voorvallen (atorvastatine	Absolute risicodeductie[1] (%)	p-waarde
Belangrijke cardiovasculaire voorvallen (fataal en niet-fataal AMI, stil MI, acute dood door CHZ, instabiele angina pectoris, CABG, PTCA, revascularisatie, beroerte)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
MI (fataal en niet-fataal AMI, stil MI)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Beroertes (fataal en niet fataal)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

[1]Gebaseerd op verschil in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen die optraden gedurende een mediane follow-upperiode van 3,9 jaar.

AMI = acuut myocardinfarct; CABG = coronaire arterie bypass operatie; CHZ = coronaire hartziekte; MI = myocardinfarct; PTCA = percutane transluminale coronaire angioplastiek.

Er waren geen aanwijzingen voor een verschil in het behandelingseffect met betrekking tot geslacht, leeftijd of uitgangs-LDL-C-spiegel van de patiënt. Er werd een gunstige trend waargenomen met betrekking tot de mortaliteitsratio (82 sterfgevallen in de placebogroep vs. 61 sterfgevallen in de atorvastatinegroep, p=0,0592).

Terugkerende beroerte

In de Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) studie werd het effect van 80 mg atorvastatine per dag of placebo op beroerte geëvalueerd bij 4 731 patiënten die een beroerte of tijdelijk ischemisch accident (TIA) hadden gehad in de voorafgaande 6 maanden en geen voorgeschiedenis van coronaire hartziekte (CHZ) hadden. Van de patiënten was 60% mannelijk, 21 tot 92 jaar oud (gemiddelde leeftijd 63 jaar) en was het gemiddelde LDL-uitgangsniveau 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Het gemiddelde LDL-C was 73 mg/dl (1,9 mmol/l) tijdens behandeling met atorvastatine en 129 mg/dl (3,3 mmol/l) tijdens behandeling met placebo. De mediane follow-up duurde 4,9 jaar.

Atorvastatine 80 mg verminderde het risico op het primaire eindpunt van fatale of niet-fatale beroerte met 15% (HR 0,85; 95% BI, 0,72-1,00; p=0,05 of 0,84; 95% BI, 0,71-0,99; p=0,03 na aanpassing voor uitgangsfactoren) vergeleken met placebo. De totale mortaliteit was 9,1% (216/2 365) voor atorvastatine versus 8,9% (211/2 366) voor placebo.

In een post-hoc analyse reduceerde 80 mg atorvastatine de incidentie van ischemische beroerte (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p=0,01) en verhoogde het de incidentie van hersenbloedingen (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, p=0,02) vergeleken met placebo.

- Het risico op een hersenbloeding was verhoogd bij patiënten die bij opname in het onderzoek al een hersenbloeding hadden gehad (7/45 voor atorvastatine versus 2/48 voor placebo; HR 4,06; 95% BI, 0,84-19,57). Het risico op ischemische beroerte was vergelijkbaar tussen de groepen (3/45 voor atorvastatine versus 2/48 voor placebo; HR 1,64; 95% BI, 0,27-9,82).
- Het risico op een hersenbloeding was verhoogd bij patiënten die bij opname in het onderzoek al een lacunair infarct hadden gehad (20/708 voor atorvastatine versus 4/701 voor placebo; HR 4,99; 95% BI, 1,71-14,61), maar het risico op een ischemische beroerte was ook afgenomen bij deze patiënten (79/708 voor atorvastatine versus 102/701 voor placebo; HR 0,76; 95% BI, 0,57-1,02). Het is mogelijk dat het nettorisico op een beroerte verhoogd is bij patiënten met een eerder doorgemaakt lacunair infarct die 80 mg atorvastatine per dag krijgen.

De totale mortaliteit was 15,6% (7/45) voor atorvastatine versus 10,4% (5/48) in de subgroep van patiënten met een eerder doorgemaakte hersenbloeding. De totale mortaliteit was 10,9% (77/708) voor atorvastatine versus 9,1% (64/701) voor placebo in de subgroep van patiënten met een eerder doorgemaakt lacunair infarct.

Pediatrische patiënten

Heterozygote familiaire hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar

In een open-label onderzoek van 8 weken werden de farmacokinetische, farmacodynamische parameters, de veiligheid en de verdraagbaarheid van atorvastatine geëvalueerd bij kinderen en adolescenten met een genetisch bevestigde heterozygote familiaire hypercholesterolemie en een LDL-C uitgangswaarde van ≥4 mmol/l. Een totaal van 39 kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar werden geïncludeerd. Cohort A omvatte 15 kinderen van 6 tot 12 jaar met Tanner stadium 1. Cohort B omvatte 24 kinderen van 10 tot 17 jaar met Tanner stadium ≥2.

De dagelijkse begindosis van atorvastatine was 5 mg in een kauwtablet in Cohort A en 10 mg dagelijks in de tabletformule in Cohort B. De dosis atorvastatine mocht verdubbeld worden als de patiënt de LDL-C-streefwaarde van < 3,35 mmol/l in week 4 niet bereikte en als atorvastatine goed werd verdragen.

De gemiddelde waarden voor LDL-C, TC, VLDL-C en Apo B verminderden in week 2 bij alle patiënten. Bij de patiënten van wie de dosis was verdubbeld werden al na 2 weken, bij de eerste beoordeling, na de dosisverhoging, bijkomende verminderingen opgemerkt. De gemiddelde procentuele verlagingen van de lipidenparameters waren identiek voor beide cohorten ongeacht of de patiënten bij hun begindosis bleven of hun begindosis werd verdubbeld. In week 8 was de gemiddelde procentuele verandering tegenover uitgangswaarde voor LDL-C en TC respectievelijk ongeveer 40% en 30% over het doseringsbereik.

In een tweede open-label onderzoek met een arm werden 271 kinderen, jongens en meisjes, met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) in de leeftijd van 6-15 jaar opgenomen en gedurende maximaal drie jaar behandeld met atorvastatine. Voor opname in het onderzoek waren bevestigde HeFH en als uitgangswaarde een LDL-C-gehalte ≥ 4 mmol/l (ongeveer 152 mg/dl) vereist. Er werden 139 kinderen met een Tanner ontwikkelingsstadium 1 (over het algemeen met een spreiding van de leeftijd van 6-10 jaar) in het onderzoek opgenomen. De dosering van atorvastatine (eenmaal daags) werd ingesteld op 5 mg (kauwtablet) bij kinderen die jonger waren dan 10 jaar. Kinderen van 10 jaar en ouder werden ingesteld op 10 mg atorvastatine (eenmaal daags). Alle kinderen konden naar hogere doses titreren om een streefwaarde < 3,35 mmol/l LDL-C te bereiken. De gemiddelde gewogendosis voor kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 9 jaar was 19,6 mg en de gemiddelde gewogen dosis voor kinderen van 10 jaar en ouder was 23,9 mg.

De gemiddelde (+/- SD) uitgangswaarde van LDL-C was 6,12 (1,26) mmol/l; dit was ongeveer 233 (48) mg/dl. Zie voor de uiteindelijke resultaten tabel 3 hieronder.

De gegevens waren consistent met geen effect van het geneesmiddel op de groei- en ontwikkelingsparameters (d.w.z. lengte, gewicht, BMI, Tanner stadium, beoordeling van de totale rijping en ontwikkeling door de onderzoeker) bij pediatrische en adolescente patienten met HeFH die in het 3 jaar durende onderzoek werden behandeld met atorvastatine. Er werd geen door de onderzoeker beoordeeld effect van het geneesmiddel vastgelegd per bezoek op lengte, gewicht, BMI per leeftijd of per geslacht.

Tabel 3: Lipidenverlagende effecten vana torvastatine bij adolescente jongens en meisjes met heterozygote familiale hypercholesterolemie (mmol/l)

Tijdspunt	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.) [#]
Uitgangswaarde	271	7.86 (1.30)	6.12 (1.26)	1.314 (0.2663)	0.93 (0.47)	1.42 (0.28) **
Maand 30	206	4.95 (0.77) *	3.25 (0.67)	1.327 (0.2796)	0.79 (0.38) *	0.90 (0.17) *
Maand 36/ET	240	5.12 (0.86)	3.45 (0.81)	1.308 (0.2739)	0.78 (0.41)	0.93 (0.20) ***
TC= totaal cholesterol; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol-C; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol-C; TG = triglyceriden; Apo B = apolipoproteïne B; bij "Maand 36/ET" zijn de gegevens van het laatste bezoek						

opgenomen voor patiënten die hun deelname vóór het geplande tijdspunt van 36 maanden beëindigden en de gegevens van de volledige 36 maanden voor patiënten die hun deelname van 36 maanden voltooiden; "*"= N in maand 30 was voor deze parameter 207; "**"= N bij uitgangswaarde was voor deze parameter 270; "***" = N in maand 36/ET was voor deze parameter 243; "#" = g/l voor Apo B.

Heterozygote familiaire hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 10 tot 17 jaar
In een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek gevolgd door een open-label fase, werden 187 jongens en postmenarchale meisjes van 10 tot 17 jaar oud (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (FH) of ernstige hypercholesterolemie gerandomiseerd naar atorvastatine (n=140) of placebo (n=47) gedurende 26 weken en daarna kregen ze allemaal atorvastatine gedurende 26 weken. De dosis van atorvastatine (eenmaal daags) was 10 mg gedurende de eerste 4 weken en werd verhoogd tot 20 mg wanneer de LDL-C-spiegel > 3,36 mmol was. Atorvastatine verlaagde de plasmaspiegels van totaal-C, LDL-C, triglyceriden en apolipoproteïne B aanzienlijk tijdens de dubbelblinde fase van 26 weken. De gemiddelde bereikte LDL-C-waarde was 3,38 mmol/l (bereik: 1,81-6,26 mmol/l) in de atorvastatinegroep in vergelijking met 5,91 mmol/l (bereik: 3,93-9,96 mmol/l) in de placebogroep tijdens de dubbelblinde fase van 26 weken.

Additioneel pediatrisch onderzoek van atorvastatine versus colestipol bij patiënten van 10 tot 18 jaar met hypercholesterolemie toonde dat atorvastatine (n=25) een aanzienlijke verlaging van de LDL-C liet zien in week 26 ($p<0,05$) vergeleken met colestipol (n=31).

Een 'compassionate use'-onderzoek bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie (met inbegrip van homozygote hypercholesterolemie) omvatte 46 pediatrische patiënten die behandeld werden met atorvastatine en die volgens de respons werd getitreerd (sommige patiënten kregen 80 mg atorvastatine per dag). Het onderzoek duurde 3 jaar: LDL-cholesterol werd met 36% verlaagd.

De langetermijnwerkzaamheid van het gebruik van atorvastatine tijdens de kinderjaren, om de morbiditeit en mortaliteit als volwassenen te verminderen, is niet aangetoond.

Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft afgezien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met atorvastatine bij kinderen van 0 tot minder dan 6 jaar voor de behandeling van heterozygote hypercholesterolemie en bij kinderen van 0 tot minder dan 18 jaar voor de behandeling van homozygote familiaire hypercholesterolemie, gecombineerde (gemengde) hypercholesterolemie, primaire hypercholesterolemie en voor de preventie van cardiovasculaire voorvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over het gebruik bij kinderen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Atorvastatine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd; maximale plasmaconcentraties (C_{max}) worden binnen 1 tot 2 uur bereikt. De mate van absorptie neemt toe met de toegediende atorvastatinedosis. Na orale toediening hebben atorvastatine filmomhulde tabletten een relatieve biologische beschikbaarheid van 95% tot 99% ten opzichte van de orale oplossing. De absolute biologische beschikbaarheid van atorvastatine is ongeveer 12% en de systemische beschikbaarheid van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit is ongeveer 30%. De lage systemische beschikbaarheid wordt toegeschreven aan presystemische klaring in de gastro-intestinale mucosa en/of first-passmetabolisme in de lever.

Distributie
Het gemiddelde distributievolume van atorvastatine bedraagt ongeveer 381 l. Atorvastatine is ≥ 98% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie
Atorvastatine wordt door cytochroom P450 3A4 gemetaboliseerd tot ortho- en geparahydroxyleerde metabolieten en diverse bèta-oxidatieproducten. Afgezien van andere routes worden deze producten verder gemetaboliseerd via glucuronidering. *In vitro* is de remming van HMG-CoA-reductase door ortho- en geparahydroxyleerde metabolieten equivalent aan die van atorvastatine. Circa 70% van de

circulerende remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase wordt toegeschreven aan actieve metabolieten.

Eliminatie
Atorvastatine wordt voornamelijk uitgescheiden in de gal na hepatische en/of extrahepatische omzetting. Atorvastatine lijkt echter weinig enterohepatische recirculatie te ondergaan. Atorvastatine lijkt echter weinig enterohepatische recirculatie te ondergaan. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van atorvastatine bij de mens is circa 14 uur. De halfwaardetijd van remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase is circa 20 tot 30 uur door de bijdrage van de actieve metabolieten.

Atorvastatine is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) -transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van de 6 effluxtransporters 'P-glycoprotein' (P-gp) en 'breast cancer resistance protein' (BCRP), waardoor de intestinale absorptie en biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden.

Speciale populaties

Ouderen
De plasmaconcentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan zijn bij gezonde oudere personen hoger dan bij jonge volwassenen, terwijl de lipidenregulerende effecten vergelijkbaar zijn met die bij jongere patiëntenpopulaties.

Pediatrische patiënten
In een open-label onderzoek van 8 weken werden Tanner stadium 1 (n=15) en Tanner stadium ≥2 (n=24) pediatrische patiënten (leeftijd 6-17 jaar) met heterozygote familiaire hypercholesterolemie en een LDL-C uitgangswaarde van ≥4 mmol/l eenmaal daags behandeld met respectievelijk 5 of 10 mg van de atorvastatine kauwtabletten of met 10 of 20 mg van de atorvastatine filmomhulde tabletten. Het lichaamsgewicht was de enige significante co-variabele in het atorvastatine populatie PK model. De schijnbare orale klaring van atorvastatine bij pediatrische patiënten bleek identiek aan die van volwassenen wanneer allometrisch via lichaamsgewicht bepaald. Consistente verminderingen van LDL-C en TC werden opgemerkt in het bereik van de atorvastatine en o-hydroxyatorvastatine blootstellingen.

Geslacht
De concentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan verschillen bij vrouwen (ongeveer 20% hoger voor C_{max} en 10% lager voor AUC) in vergelijking met mannen. Deze verschillen hadden geen klinische significantie en leidden niet tot klinisch significante verschillen in lipidenregulerende effecten tussen mannen en vrouwen.

Nierinsufficiëntie
Nieraandoeningen hebben geen invloed op de plasmaconcentraties of lipidenregulerende effecten van atorvastatine en de actieve metabolieten daarvan.

Leverinsufficiëntie
De plasmaconcentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan zijn uitermate verhoogd (ongeveer 16 maal voor C_{max} en ongeveer 11 maal voor AUC) bij patiënten met chronische alcoholische leverziekte (Child-Pugh B).

SLOC1B1-polymorfisme:
Bij leveropname van alle HMG-CoA-reductaseremmers, inclusief atorvastatine, speelt de OATP1B1-transporter een rol. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat er een risico op verhoogde blootstelling aan atorvastatine, wat kan leiden tot een verhoogd risico op rabdomyolyse (zie rubriek 4.4). Polymorfisme in het gen dat OATP1B1 codeert (SLCO1B1 c.521CC) is in verband gebracht met een 2,4 maal hogere atorvastatineblootstelling (AUC) dan bij personen zonder deze genotypevariant (c.521TT). Bij deze patiënten is ook een genetisch bepaalde belemmerde leveropname van atorvastatine mogelijk. Mogelijke consequenties voor de werkzaamheid zijn onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Atorvastatine had geen mutageen en clastogeen potentieel in een batterij van 4 in-vitrotesten en 1 in-vivoassay. Atorvastatine bleek niet carcinogeen te zijn bij ratten, maar hoge doses bij muizen (resulterend in 6-11 maal de AUC_{0-24u} die bij mensen met de hoogste aanbevolen dosis was bereikt) gingen bij mannelijke dieren met hepatocellulaire adenomen en bij vrouwelijke dieren met hepatocellulaire carcinomen gepaard.

Er zijn aanwijzingen uit dierexperimentele studies dat HMG-CoA-reductaseremmers de ontwikkeling van embryo´s of foetussen kunnen beïnvloeden. Bij ratten, konijnen en honden had atorvastatine geen effect op de vruchtbaarheid en was het middel niet teratogeen. Bij voor het moederdier toxische doses werd echter foetale toxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. Tijdens blootstelling van de moederdieren aan hoge doses atorvastatine was de ontwikkeling van de nakomelingen van ratten vertraagd en de postnatale overleving gereduceerd. Bij ratten zijn aanwijzingen gevonden voor overdracht via de placenta. Bij ratten zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine vergelijkbaar met die in melk. Het is niet bekend of atorvastatine of metabolieten daarvan bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern
Lactosemonohydraat
Poedercellulose
Calciumcarbonaat
Voorgegelatineerd zetmeel
Hypromellose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Hypromellose
Macrogol
Titaandioxide (E171)
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC-Al blisterverpakkingen met 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 (ziekenhuisblisterverpakkingen), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 180 en 500 filmomhulde tabletten.
of

OPA/Al/PVC-Al blisterverpakkingen met 4x1, 7x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1 (ziekenhuisblisterverpakkingen), 50x1, 56x1, 84x1, 90x1, 98x1, 100x1, 112x1, 120x1, 180x1 en 500x1 filmomhulde tabletten.

10 mg
HDPE-container (15 ml) met polypropyleen sluiting met geïntegreerd silicagel, bevat 28 filmomhulde tabletten.

20 mg
HDPE-container (15 ml) met polypropyleen sluiting met geïntegreerd silicagel, bevat 28 filmomhulde tabletten.

40 mg
HDPE-container (30 ml) met polypropyleen sluiting met geïntegreerd silicagel, bevat 28 filmomhulde tabletten.

80 mg
HDPE-container (50 ml) met polypropyleen sluiting met geïntegreerd silicagel, bevat 28 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ATORSTATINEG 10 mg filmomhulde tabletten: BE489146 – BE666586
ATORSTATINEG 20 mg filmomhulde tabletten: BE489155 – BE666587
ATORSTATINEG 40 mg filmomhulde tabletten: BE489164 – BE666588
ATORSTATINEG 80 mg filmomhulde tabletten: BE489173 – BE666589

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/02/2016.
Datum van laatste verlenging: 15/07/2021.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum FAGG : 04/2026.